

О. М. Свєчнікова¹, С. В. Колісник², О. Ф. Винник¹, О. О. Алтухов², Т. А. Костіна²¹ Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди
61002, м. Харків, вул. Алчевських, 29. E-mail: s_kolesnik@nuph.edu.ua² Національний фармацевтичний університет

Реакційна здатність пропілових естерів 2-(бензоїламіно)(1-*R*-оксоіндолін-3-іліден)оцтових кислот

Мета роботи – дослідження реакційної здатності естерів 2-(бензоїламіно)(1-*R*-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтових кислот.

Результати та їх обговорення. Константи швидкості реакції лужного гідролізу естерів 2-(бензоїламіно)(1-*R*-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтових кислот залежать від структури та довжини вуглеводневого ланцюга при гетероциклічному атомі нітрогену. Введення до структури гетероциклу вуглеводневих радикалів уповільнює реакцію, а подовження ланцюга її прискорює. Кількісна оцінка впливу електронної природи замісників на реакційну здатність пропілових естерів здійснювалась за рівнянням Гаммета. Одержані дані свідчать, що величини реакційного параметра ρ позитивні у вивченому температурному інтервалі, що додатково підтверджує $B_{AC}2$ механізм цієї реакції.

Експериментальна частина. Концентрацію NaOH у розчині визначали потенціометричним титруванням на іонімі EV-74 стандартним водним розчином HCl. Кінетику реакції вивчали у трикратному повторенні, досліди містили 6-8 вимірів (глибина перетворень – не менше 80 %). Оцінку точності одержаних результатів здійснювали методом математичної статистики малих вибірок при достовірній ймовірності 0,95.

Висновки. Вивчена кінетика реакції лужного гідролізу біологічно активних пропілових естерів 2-(бензоїламіно)(1-*R*-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтових кислот у широкому температурному інтервалі, доведено її $B_{AC}2$ механізм з утворенням високосиметричного інтермедіату. Проаналізовано вплив природи замісників при гетероциклічному атомі Гідрогену на численні кінетичні та активаційні параметри реакції та доведена ізокінетичність та синхронність реакції з використанням незалежних тестів.

Ключові слова: реакційна здатність; лужний гідроліз; похідні 2-(бензоїламіно)(1-*R*-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтових кислот

О. М. Svechnikova¹, S. V. Kolisnyk², O. F. Vynnyk¹, O. O. Altukhov², T. A. Kostina²¹ H. S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University² National University of Pharmacy

The reactivity of propyl esters of 2-(benzoylamino)(1-*R*-2-oxoindoline-3-ylidene) acetic acids

Aim. To study the reactivity of esters of 2-(benzoylamino)(1-*R*-2-oxoindoline-3-ylidene) acetic acids.

Results and discussion. The reaction rate constants of alkaline hydrolysis of esters of 2-(benzoylamino)(1-*R*-2-oxoindoline-3-ylidene) acetic acids depend on the structure and the length of the hydrocarbon chain at the heterocyclic nitrogen atom. Introduction of hydrocarbon radicals to the structure of the heterocycle slows down the reaction, while the chain extension accelerates it. The effect of the electronic nature of the substituents on the reactivity of propyl esters was quantitatively assessed by Hammett equation. The data obtained suggest that the values of the reaction parameter ρ are positive in the temperature range studied; it is additionally confirmed by the $B_{AC}2$ mechanism of this reaction.

Experimental part. The concentration of NaOH in the solution was determined by potentiometric titration on an EV-74 ionomer using the standard aqueous HCl solution. The reaction kinetics was performed in triplicates, the experiments contained 6-8 measurements (the depth of the change was not less than 80 %). The accuracy of the results obtained was assessed by the methods of mathematical statistics of small samples with statistical significance of 0.95.

Conclusions. The reaction kinetics of alkaline hydrolysis of biologically active propyl esters of 2-(benzoylamino)(1-*R*-2-oxoindoline-3-ylidene) acetic acids has been studied in a wide temperature range; its $B_{AC}2$ mechanism has been proven with formation of a highly symmetrical intermediate. The effect of the substituents at the heterocyclic nitrogen atom on the numerous kinetic and activation parameters of the reaction has been analyzed; isokineticity and synchronicity of the reaction have been proven using independent tests.

Key words: reactivity; alkaline hydrolysis; derivatives of 2-(benzoylamino)(1-*R*-2-oxoindoline-3-ylidene) acetic acids

Е. Н. Свечникова¹, С. В. Колесник², А. Ф. Винник¹, А. А. Алтухов², Т. А. Костина²¹ Харьковский национальный педагогический университет имени Г. С. Сковороды² Национальный фармацевтический университет

Реакционная способность пропиловых эфиров 2-(бензоиламино)(1-*R*-оксоиндолин-3-илиден)уксусных кислот

Цель работы. Исследование реакционной способности эфиров 2-(бензоиламино)(1-*R*-2-оксоиндолин-3-илиден)уксусных кислот.

Результаты и их обсуждение. Константы скорости реакции щелочного гидролиза эфиров 2-(бензоиламино)(1-*R*-2-оксоиндолин-3-илиден)уксусных кислот зависят от структуры и длины углеводородной цепи при гетероциклическом атоме азота. Введение в структуру гетероцикла углеводородных радикалов замедляет реакцию, а увеличение цепи ускоряет ее. Количественная оценка влияния электронной природы заместителей на реакционную способность пропиловых эфиров проводилась по уравнению Гаммета. Полученные данные свидетельствуют, что величины реакционного параметра ρ позитивны в исследованном температурном интервале, что дополнительно подтверждает $B_{AC}2$ механизм этой реакции.

Експериментальна частина. Концентрацію NaOH в розстворі визначали потенціометричним титруванням на іонмері EV-74 стандартним водним розствором HCl. Кінетику реакції вивчали в трьохкратній повторності, досліди містили 6-8 визначень (глибина перетворень – не менше 80 %). Оцінку точності отриманих результатів проводили методом математическої статистики малих вибірок при достовірній ймовірності 0,95.

Висновки. Вивчена кінетика реакції щелочного гідролізу біологічески активних пропілових ефірів 2-(бензоіламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)уксусних кислот в широкому температурному інтервалі, доведено її $B_{AC}2$ механізм з утворенням високосиметричного інтермедіату. Проаналізовано вплив природи замісників при гетероциклічному атомі азоту на багаточисленні кінетическі та активаційні параметри реакції і доведено ізокінетичність і синхронність реакції з використанням незалежних тестів.

Ключеві слова: реакційна здатність; щелочний гідроліз; похідні 2-(бензоіламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)уксусних кислот

Похідні 2-(бензоіламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)уксусних кислот – речовини з низькою токсичністю та широким спектром фармакологічної активності: ноотропною, антигіпоксичною, анаболічною [1, 2].

Естери 2-(бензоіламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)уксусних кислот є перспективними фармакофорами та вихідними речовинами при синтезі цільових амідів, а реакція їх лужного гідролізу є одним з імовірних шляхів їх метаболізму в організмі [3]. Тому дослідження реакційної здатності пропілових естерів 2-(бензоіламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)уксусних кислот становить науковий та практичний інтерес для науковців, які спеціалізуються в галузі хімії гетероциклічних сполук. Дослідження реакційної здатності сполук цього ізоструктурного ряду дозволяють проводити QSAR-комп'ютерний аналіз для цілеспрямованого синтезу нових фармакофорів з певним рівнем біологічної активності. У літературі такі дані відсутні.

Результати та їх обговорення

Кінетика реакції досліджувалась у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об. % діоксану) у діапазоні температур 318-358 К. Реакція перебігає за рівнянням, показаним на схемі 1.

Попередніми дослідженнями з глибиною перетворення > 80 % доведено, що реакція описується кінетичним рівнянням другого порядку:

$$\frac{dx}{dt} = k \cdot (a-x) \cdot (b-x), \quad (1)$$

де: a, b – вихідні концентрації естеру та луку (Моль · л⁻¹) відповідно; x – концентрація продукту реакції (Моль · л⁻¹) у момент часу t (с); k – бімолекулярна константа швидкості реакції (л · Моль⁻¹ · с⁻¹).

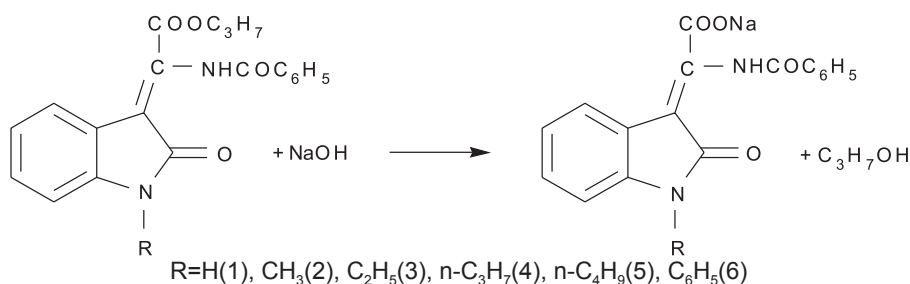


Схема 1

Розподіл перемінних та інтегрування рівняння (1) дозволяють визначити константу швидкості реакції:

$$k = \frac{2.303}{t \cdot (b-a)} \lg \frac{a \cdot (b-x)}{b \cdot (a-x)}. \quad (2)$$

Одержані значення k корегувалося на об'ємне розширення розчинника при зміні температури досліду від 25 °С до t °С множенням на фактор $T = d_{25}/d_t$, де d_{25} та d_t – щільність бінарного розчинника діоксан-вода при 25 °С та t °С.

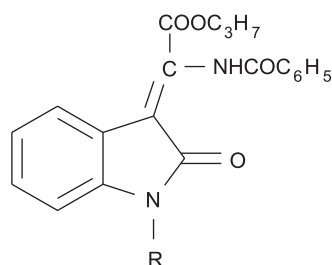
Константи швидкості розраховували за зміною концентрації натрію гідроксиду у часі. Співвідношення концентрацій нуклеофілу та субстрату змінювали, але значення константи швидкості при цьому не змінювались у межах похибки експерименту, тобто реакція описується кінетичним рівнянням другого порядку.

Константа швидкості лужного гідролізу (k) залежить від структури та довжини вуглеводневого ланцюга при гетероциклічному атомі нітрогену (табл. 1). Введення вуглеводневого радикалу в структуру гетероциклу закономірно знижує швидкість реакції, а збільшення його довжини незначно її прискорює. Введення фенільного радикалу у межах похибки експерименту не змінює k, тобто донорні замісники зменшують швидкість реакції завдяки стабілізації аніону. Це приводить до збільшення електронної густини на реакційному центрі при переході від вихідного стану до активованого комплексу та підтверджує, що лужний гідроліз пропілових естерів 2-(бензоіламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)уксусних кислот проходить за відомим з літератури [4] механізмом $B_{AC}2$ (схема 2).

Кількісне оцінювання впливу електронної природи замісників на реакційну здатність сполук

Таблиця 1

Константи швидкості (k) реакції лужного гідролізу пропілових естерів
2-(бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти



R	k · 10 ³ , дм ³ ·моль ⁻¹ · с ⁻¹ при T, K				
	318 K	328 K	338 K	348 K	358 K
H	0,90 ± 0,01	2,21 ± 0,03	3,84 ± 0,02	6,46 ± 0,03	10,56 ± 0,04
CH ₃	0,65 ± 0,01	1,62 ± 0,02	2,84 ± 0,01	4,89 ± 0,02	8,13 ± 0,02
C ₂ H ₅	0,67 ± 0,02	1,70 ± 0,01	2,96 ± 0,03	5,01 ± 0,03	8,30 ± 0,03
n-C ₃ H ₇	0,71 ± 0,01	1,76 ± 0,02	3,14 ± 0,02	5,26 ± 0,03	8,71 ± 0,03
n-C ₄ H ₉	0,72 ± 0,02	1,80 ± 0,03	3,16 ± 0,01	5,37 ± 0,02	8,73 ± 0,02
C ₆ H ₅	0,91 ± 0,01	2,24 ± 0,04	3,89 ± 0,04	6,49 ± 0,01	10,72 ± 0,02

здійснювалось за рівнянням Гаммета (табл. 2). Ці дані свідчать про те, що величини реакційного параметра ρ додатні у вивченому температурному діапазоні, що додатково вказує на В_{AC}2 механізм цієї реакції. Невеликі значення ρ пояснюються віддаленістю замісників від реакційного центру субстрату. Значення реакційного параметра у межах похибки експерименту співпадають з ρ етилових естерів 2-(бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтових кислот [4]. Це дозволяє припустити існування спільного механізму передачі електронних впливів на реакційний центр. Із зростанням температури ρ зменшується, тобто знижується чутливість реакційного центру до впливів замісників.

Методом кореляційного аналізу доведена лінійність залежності

$$\rho = a + b \cdot 1/T$$

з достатньо надійними статистичними характеристиками:

$$\rho = (-0,49 \pm 0,08) + (420 \pm 27) \cdot 1/T \quad (3)$$

n = 5 r = 0,9873 s = 0,0133.

Це дозволило визначити ізокінетичну температуру реакції (420 K), яка вище за досліджуваний температурний інтервал, що вказує на ентропійний тип контролю.

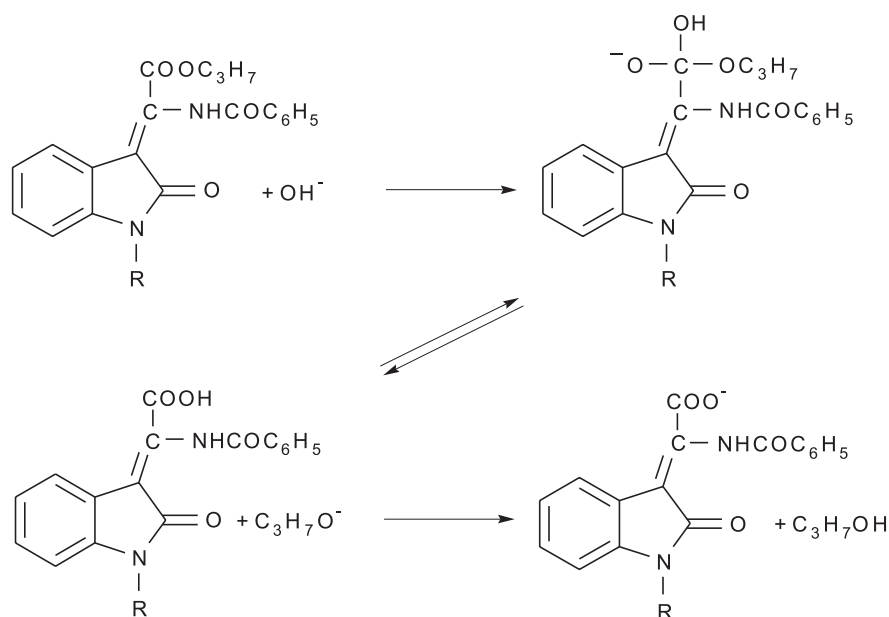


Схема 2

Таблиця 2

Параметри рівняння Гаммета ($\lg k = \lg k^0 + \rho \cdot \sigma$) реакції лужного гідролізу пропілових естерів 2-(бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти при різних температурах

T, K	$\lg k^0$	ρ	n	S	r
318	$-3,044 \pm 0,001$	$0,835 \pm 0,011$	6	$3,88 \cdot 10^{-3}$	0,9993
328	$-2,655 \pm 0,002$	$0,783 \pm 0,013$	6	$4,53 \cdot 10^{-3}$	0,9989
338	$-2,414 \pm 0,003$	$0,753 \pm 0,022$	6	$7,69 \cdot 10^{-3}$	0,9965
348	$-2,291 \pm 0,001$	$0,708 \pm 0,011$	6	$3,79 \cdot 10^{-3}$	0,9990
358	$-1,976 \pm 0,002$	$0,688 \pm 0,017$	6	$5,99 \cdot 10^{-3}$	0,9974

Температурна залежність констант швидкості реакції лужного гідролізу естерів описується рівнянням Арреніуса:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_A}{RT} \quad (4)$$

Розраховані за рівнянням (4) величини енергії активації (E_A) та логарифму передекспонційного фактора ($\ln A$) наведені в табл. 3.

Ці дані свідчать, що поява метильного радикалу при гетероциклічному атомі нітрогену приводить до незначного збільшення енергетичного бар'єру (E_A), а його подовження викликає невелике зниження E_A , яке знаходиться у межах похибки експерименту. Введення фенільного радикалу не впливає на E_A .

За рівнянням Ейрінга [5] обчислені ентальпія (ΔH^\ddagger) та ентропія (ΔS^\ddagger) активації:

$$\ln \frac{k}{T} \cdot \frac{h}{k} = \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{1}{RT} \cdot \Delta H^\ddagger, \quad (5)$$

де: k – константа швидкості реакції; h – стала Планка; k – стала Больцмана; R – універсальна газова стала; T – абсолютна температура.

Вільна енергія активації (ΔG^\ddagger) вирахована за другим принципом термодинаміки. Одержані дані наведені в табл. 4.

Енергія активації для усіх сполук від'ємна, що додатково підтверджує $B_{AC}2$ механізм реакції. Великі абсолютні значення ΔS^\ddagger вказують на високосиметричну будову інтермедіату, що утворюється.

Таблиця 3

Кінетичні параметри активації (E_A , $\ln A$) реакції лужного гідролізу пропілових естерів 2-(бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти

R	$\ln A$	E_A , кДж/моль	n	S	r
H	$14,6 \pm 1,1$	$56,9 \pm 3,2$	5	0,034	0,9905
CH ₃	$14,9 \pm 1,1$	$58,4 \pm 3,2$	5	0,033	0,9913
C ₂ H ₅	$14,7 \pm 1,2$	$58,0 \pm 3,2$	5	0,039	0,9896
n-C ₃ H ₇	$14,8 \pm 1,2$	$57,9 \pm 3,2$	5	0,035	0,9907
n-C ₄ H ₉	$14,7 \pm 1,2$	$57,8 \pm 3,4$	5	0,039	0,9897
C ₆ H ₅	$14,6 \pm 1,2$	$56,9 \pm 3,2$	5	0,035	0,9904

Таблиця 4

Термодинамічні параметри активації (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , ΔG^\ddagger) реакції лужного гідролізу пропілових естерів 2-(бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтових кислот

R	ΔG^\ddagger , кДж/моль					ΔH^\ddagger , кДж/моль	ΔS^\ddagger , Дж · моль ⁻¹ · град ⁻¹	r	S	$T \cdot \Delta S^\ddagger$, кДж/моль				
	318K	328K	338K	348K	358K					318K	328K	338K	348K	358K
H	95,4	97,0	98,5	100,1	101,7	$44,8 \pm 3,3$	$-159,0 \pm 9,9$	0,9835	0,194	-50,6	-51,2	-53,7	-55,3	-56,9
CH ₃	96,7	98,2	99,6	101,1	102,5	$50,1 \pm 0,4$	$-146,5 \pm 1,3$	0,9997	0,025	-46,6	-48,1	-49,5	-51,0	-52,4
C ₂ H ₅	97,0	98,3	98,6	101,0	102,3	$55,4 \pm 3,9$	$-130,9 \pm 11,4$	0,9856	0,222	-41,6	-42,9	-44,2	-45,6	-46,9
n-C ₃ H ₇	96,9	98,2	99,5	100,8	102,2	$55,4 \pm 3,7$	$-130,6 \pm 11,0$	0,9870	0,211	-41,5	-42,8	-44,1	-45,4	-46,8
n-C ₄ H ₉	96,8	98,1	99,4	100,8	102,1	$55,2 \pm 3,8$	$-130,9 \pm 11,4$	0,9856	0,222	-41,6	-42,9	-44,2	-45,6	-46,9
C ₆ H ₅	92,1	93,4	94,7	96,1	97,4	$50,5 \pm 5,2$	$-130,9 \pm 15,5$	0,9690	0,300	-41,6	-42,9	-44,2	-45,6	-46,9

Значення ΔH^\ddagger невеликі, що свідчить про синхронність цієї реакційної серії. Кореляції ΔH^\ddagger та ΔS^\ddagger з σ -константами Гаммета статистично незначні. Цікаво відзначити, що ентальпійні та ентропійні внески до ΔG^\ddagger є близькими.

Експериментальна частина

Концентрацію NaOH у розчині визначали потенціометричним титруванням на іонімі EV-74 стандартним водним розчином HCl зі скляним електродом порівняння ЕСП 43-074. Кінетику реакції вивчали у трикратному повторенні, досліди містили 6-8 вимірів (глибина перетворень не менше 80 %). Оцінку точності одержаних результатів здійснювали методом математичної статистики малих вибірок [6] при достовірній ймовірності 0,95.

Пропіловий естер 2-(бензоїламіно)(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти (1). Розчин 2,9 г (0,01 моль) 3-(5-оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5H)-іліден)-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону в 50 см³ пропанолу кип'ятять на водяній бані впродовж 1 год.

Через 2 години осад, що утворився відфільтровують, промивають етанолом, висушують та перекристалізують з етанолу. Сполуки 2-6 одержані аналогічно.

Висновки

1. Вивчена кінетика реакції лужного гідролізу фізіологічно активних пропілових естерів 2-(бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтових кислот у широкому температурному інтервалі.

2. Проаналізовано вплив структури та довжини вуглеводневого ланцюга при гетероциклічному атомі Нітрогену на численні кінетичні параметри реакції (k , ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , ΔG^\ddagger , E_a , $\ln A$).

3. Результати дослідження дають змогу прогнозувати реакційну здатність будь-яких сполук даного класу, що дозволить оптимізувати синтез відповідних амідів, гідразидів та їх похідних, а також прогнозувати активність цих фармакофорних угруповань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Screening of derivatives of 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxoindolin-3-ylidene)acetic acid under the conditions of acute hypobaric hypoxia / I. I. Zamorskii, Yu. S. Bukataru, E. L. Lenga et al. // Вісник фармації. – 2016. – № 1 (85). – С. 67–70. <https://doi.org/10.24959/nphj.16.2104>
2. Синтез, свойства и биологическая активность амидированных производных 2-(бензоиламино)(2-оксоиндолин-3-илиден)уксусной кислоты / С. В. Колесник, А. А. Алтухов, Э. Ю. Ахмедов, Э. Л. Торьяник // Азербайджанский фармацевтический и фармакотерапевтический журн. – 2014. – № 1. – С. 14–18.
3. Reactivity of Derivatives of Phenilanthranilic Acid. I. Reaction kinetics of Alkaline Hydrolysis of 4'-Derivatives of β -Dimethylaminoethyl Esters of 4-Chloro-N-phenylanthranilic acids in Binary Dioxane-Water Solvent / A. N. Gaidukevich, E. N. Svechnikova, G. P. Kazakov, T. A. Kostina // Organic Reactivity. – 1986. – Vol. 4, Issue 84. – P. 440–449.
4. The reactivity of ethyl esters of 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxoindoline-3-ylidene)acetic acids / S. V. Kolisnyk, O. M. Svechnikova, O. F. Vinnyk et al. // Вісник фармації. – 2018. – № 2 (94). – С. 3–7. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2209>
5. Фізична та колоїдна хімія / О. А. Стрельцов, Д. О. Мельничук, В. В. Снітинський та ін. – Л.: Ліга-Прес, 2002. – С. 92–94.
6. Аналітична хімія / В. В. Болотов, О. М. Свєчнікова, С. В. Колісник та ін. – Х.: НФаУ; Оригінал, 2004. – С. 427–433.

References

1. Zamorskii, I. I., Bukataru, Y. S., Lenga, E. L., Kolisnyk, S. V., Altukhov, O. O. (2016). Screening of derivatives of 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxoindolin-3-ylidene)acetic acid under the conditions of acute hypobaric hypoxia. *Visnik Farmacii*, 1 (85), 67–70. <https://doi.org/10.24959/nphj.16.2104>
2. Kolesnik, S. V., Altukhov, A. A., Akhmedov, E. Yu., Torianik, E. L. (2014). *Azerbaidzhanskii farmatsevticheskii i farmakoterapevticheskii zhurnal*, 1, 14–18.
3. Gaidukevich, A. N., Svechnikova, E. N., Kazakov, G. P., Kostina, T. A. (1986). Reactivity of Derivatives of Phenilanthranilic Acid. I. Reaction kinetics of Alkaline Hydrolysis of 4'-Derivatives of β -Dimethylaminoethyl Esters of 4-Chloro-N-phenylanthranilic acids in Binary Dioxane-Water Solvent. *Organic Reactivity*, 4 (84), 440–449.
4. Kolisnyk S. V., Svechnikova O. M., Vinnyk O. F., Kolisnyk O. V., Altukhov O. O. (2018). The reactivity of ethyl esters of 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxoindoline-3-ylidene)acetic acids. *Visnik Farmacii*, 2 (94), 3–7. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2209>
5. Streltsov, O. A., Melnychuk, D. O., Snitynskyi, V. V., Fedkevych, Ye. V. (2002). *Fizychna ta koloidna khimiia*. Lviv : Liha-Pres, 92–94.
6. Bolotov, V. V., Svechnikova, O. M., Kolisnyk, S. V. (2004). *Analitichna khimiia*. Kharkiv : NUPh, Oryhinal, 427–433.

Надійшла до редакції 25.03.2019 р.